Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision de réévaluation PRVD2016-06

Zirame

(also available in English)

Le 29 février 2016

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2016-6F (publication imprimée)
H113-27/2016-6F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2016

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
En quoi consiste le Projet de décision de réévaluation? 1
Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que le zirame? 1
Considérations relatives à la santé 2
Considérations environnementales 3
Considérations relatives à la valeur 3
Mesures de réduction des risques proposées 3
Prochaines étapes 4
Évaluation Scientifique 5
1.0 Introduction 5
2.0 La matière active de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations 5
2.1 Description de la matière active de qualité technique 5
2.2 Description des impuretés pertinentes qui sont préoccupantes pour la santé humaine ou l'environnement 6
2.3 Propriétés physiques et chimiques de la matière active de qualité technique 6
2.4 Description des utilisations homologuées du zirame 6
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 6
3.1 Sommaire toxicologique 6
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 11
3.2 Évaluation des risques professionnels et occasionnels 12
3.2.1 Choix du critère d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques professionnels et des risques en milieu résidentiel 12
3.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes 12
3.2.3 Évaluation de l'exposition des utilisateurs en milieu résidentiel et des risques connexes 17
3.2.4 Évaluation de l'exposition après le traitement en milieu résidentiel et des risques pour les utilisations agricoles 17
3.2.5 Évaluation de l'exposition après le traitement en milieu résidentiel et des risques pour les utilisations du zirame comme agent de préservation des matériaux 18
3.3 Évaluation des risques par le régime alimentaire 18
3.3.1 Choix des critères d'effet toxicologiques pour l'évaluation du risque de toxicité aiguë par le régime alimentaire 19
3.3.2 Exposition aiguë par le régime alimentaire et risques connexes 19
3.3.3 Choix des critères d'effet toxicologiques pour l'évaluation du risque chronique et du pouvoir cancérogène par le régime alimentaire 19
3.3.4 Exposition chronique et pouvoir cancérogène par le régime alimentaire ainsi que risques connexes 20
3.4 Exposition associée à la consommation d'eau potable 20
3.4.1 Concentrations dans l'eau potable 20
3.5 Évaluation du risque global 21
3.6 Conclusion pour la santé humaine 21
4.0 Déclarations d'incident 22
5.0 Valeur 22

6.0 Environnement 22
6.1 Devenir et comportement dans l'environnement 22
6.2 Caractérisation des risques environnementaux 23
6.2.1 Risques pour les organismes terrestres 24
6.2.2 Risques pour les organismes aquatiques 25
6.3 Conclusion relative à l'environnement 26
7.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 26
7.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 26
7.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 27
8.0 Projet de décision d'homologation 27
Liste des abréviations 29
Annexe I Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé liés au zirame 31
Annexe II Toxicité chez les espèces non ciblées 33
Références 39

Aperçu

En quoi consiste le Projet de décision de réévaluation?

Après avoir réévalué le fongicide zirame, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en application de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements, propose d'annuler toutes les utilisations du zirame au Canada.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation actuelle, les produits contenant du zirame posent des risques potentiels à la santé humaine et l'environnement. D'après les évaluations sanitaires et environnementales analysées, des risques préoccupants ont été cernés pour les travailleurs et la population générale, ainsi que pour les oiseaux, les mammifères et les organismes aquatiques.

Ce Projet de décision de réévaluation vise toutes les préparations commerciales contenant du zirame homologuées au Canada. Il est un document de consultation[1] qui résume l'évaluation scientifique du zirame et les raisons à la base de la décision proposée.

L'information est présentée en deux parties : l'Aperçu, où l'on décrit le processus réglementaire et les principaux points de l'évaluation, et l'Évaluation scientifique, où l'on donne de l'information technique détaillée sur l'évaluation du zirame.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet de la décision proposée pendant les 60 jours suivant la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document.

Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada

Dans le cadre de son programme de réévaluation des pesticides, l'ARLA évalue les risques que peuvent présenter les produits antiparasitaires, ainsi que leur valeur, afin de s'assurer qu'ils sont conformes aux actuelles normes établies dans le but de protéger la santé humaine et l'environnement. La Directive d'homologation DIR2001-03, *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*, fournit des détails sur les activités de réévaluation ainsi que sur la structure du programme. La réévaluation se fonde sur les données fournies par les titulaires, sur des rapports scientifiques publiés, sur des renseignements provenant d'autres organismes de réglementation et sur tous les autres renseignements pertinents.

Qu'est-ce que le zirame?

Le zirame est un fongicide à action préventive homologué au Canada pour les utilisations à des fins alimentaires et non alimentaires. Il est homologué pour supprimer les maladies sur divers fruits et légumes (pommes, pêches, abricots, tomates et cucurbitacées) en application foliaire, et

[1] « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

comme agent de préservation des matériaux pour empêcher la dégradation bactérienne des formulations adhésives contenant du de latex synthétique et de l'amidon sec. Pour les utilisations agricoles, le zirame est appliqué au moyen d'équipement d'application au sol par les producteurs, les travailleurs agricoles et les spécialistes de la lutte antiparasitaire.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du zirame peuvent-elles affecter la santé humaine?

D'après l'évaluation des risques pour la santé humaine, l'ARLA propose la cessation de toutes les utilisations du zirame.

On peut être exposé au zirame lorsque l'on manipule et applique ce produit en milieux agricole et industriel, que l'on pénètre dans des sites traités, par contact avec les matériaux ou les produits traités ou par le régime alimentaire. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs clés sont pris en compte : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les personnes sont susceptibles d'être exposées.

Les études toxicologiques chez des animaux de laboratoire décrivent les effets possibles sur la santé associés à des niveaux d'exposition variables à un produit chimique et permettent de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Jusqu'à preuve du contraire, on présume que les effets observés chez les animaux se produiraient aussi chez l'humain et que l'humain est plus sensible aux effets d'une substance chimique que l'espèce animale la plus sensible. Dans le cas du zirame, les critères d'effet toxicologiques provenant d'une étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat ont été utilisés pour l'évaluation des risques pour la santé humaine. D'après le poids de la preuve découlant des études disponibles, une valeur de risque unitaire de cancer a également été établie pour le zirame.

L'évaluation des risques consiste à comparer le degré estimé d'exposition humaine aux doses sans effet constatées dans les essais sur les animaux. Les valeurs de référence servant à évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les femmes qui allaitent). L'exposition estimée au zirame par l'intermédiaire des aliments importés ou produits au Canada dépassait les valeurs de référence (risque aigu et cancérogène) établies d'après la toxicologie. On a constaté des risques préoccupants pour les travailleurs qui manipulent (mélange, chargement et application) des produits contenant du zirame, qui plantent des semences traitées et réintègrent les sites traités après l'application. On a également constaté des risques potentiels après l'application de zirame sur des arbres fruitiers et en raison de l'utilisation d'adhésifs contenant du zirame comme agent de préservation.

Pour évaluer les risques du zirame pour la santé, on a tenu compte des profils d'emploi et des modes d'emploi actuellement homologués, ainsi que des mesures d'atténuation additionnelles visant à réduire l'exposition, par exemple le port d'un équipement de protection individuelle additionnel, de mesures techniques de protection, de doses d'application réduites et de la cessation de certaines utilisations.

Considérations environnementales

Que se passe-t-il lorsque le zirame pénètre dans l'environnement?

L'utilisation du zirame présente des risques potentiels pour les oiseaux, les mammifères et les organismes aquatiques qui ne peuvent être entièrement atténués.

Le zirame peut pénétrer dans les habitats terrestres et aquatiques non ciblés à la suite de la dérive de pulvérisation et dans les habitats aquatiques à la suite du ruissellement. Le zirame se transforme rapidement en thirame, qui est également un pesticide homologué. Le zirame et le thirame sont solubles dans l'eau et ne se vaporisent pas lorsqu'ils sont pulvérisés sur les cultures. Ils ne sont pas persistants dans le sol et dans l'eau, et il est peu probable qu'ils se déplacent dans le profil pédologique ou se bioaccumulent.

À des concentrations suffisamment élevées, le zirame est toxique pour les oiseaux et les mammifères qui y sont exposés, et ils peuvent donc être à risque s'ils consomment des aliments sur lesquels ce pesticide a été pulvérisé. Les organismes aquatiques peuvent également être à risque s'ils sont exposés au zirame. L'évaluation des risques pour l'environnement a tenu compte du profil d'emploi actuellement homologué, ainsi que des mesures d'atténuation sous forme de zones tampons pour l'application par pulvérisation et des mises en garde sur les étiquettes soulignant les risques de ruissellement; cependant, les risques pour les oiseaux et les organismes aquatiques ne peuvent être entièrement atténués.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du zirame?

Le zirame est homologué pour la suppression de plusieurs maladies qui ont une incidence économique importante, car elles touchent les pommes, les pêches, les abricots, concombres (de champ), les tomates (de champ), les melons, les citrouilles et les courges. Le zirame a un mode d'action qui agit sur plusieurs sites. On l'utilise souvent en rotation avec des fongicides agissant sur un seul site pour supprimer un plus grand éventail de maladies et permettre la gestion de la résistance, ce qui prolonge la durée effective du fongicide contre lesquels les organismes nuisibles peuvent acquérir une résistance.

Mesures de réduction des risques proposées

D'après les données disponibles et les évaluations des risques actuelles, Santé Canada propose la cessation de toutes les utilisations du zirame. En conséquence, la révocation de toutes les limites maximales de résidus est proposée.

Prochaines étapes

L'Agence invite tous les intervenants à présenter des commentaires au sujet du présent document, ainsi que des propositions détaillées visant à évaluer plus en profondeur et à atténuer les risques. L'Agence acceptera les commentaires et les propositions pendant les 60 jours suivant la date de publication du document. Veuillez faire parvenir vos commentaires aux Publications.

Avant de prendre une décision de réévaluation définitive au sujet du zirame, l'ARLA examinera tous les commentaires ou propositions formulés par le public en réaction au présent document de consultation. Elle s'appuiera sur une approche fondée sur des faits scientifiques pour rendre une décision finale au sujet du zirame. Elle publiera ensuite un document de décision sur la réévaluation, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des propositions et des commentaires formulés au sujet du Projet de décision et sa réponse à ces commentaires et propositions.

Si l'Agence ne reçoit aucune proposition visant à évaluer plus en profondeur les risques, ou si les propositions reçues sont inadéquates, elle finalisera alors sa décision de réévaluation afin d'annuler toutes les utilisations du zirame au Canada.

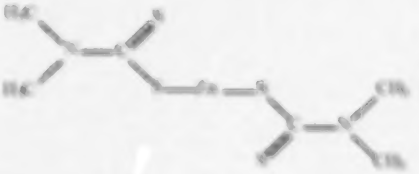
Évaluation Scientifique

1.0 Introduction

Le zirame est un fongicide de contact à action préventive dont le mode d'action agit sur plusieurs sites, qui fait partie du groupe de modes d'action M3. Il est homologué pour être utilisé sur les pommes, les pêches, les abricots, les concombres (de champ), les tomates (de champ), les melons, les citrouilles et les courges. Actuellement, une (1) matière technique et trois (3) préparations commerciales sont homologuées au Canada. Les préparations commerciales se présentent sous forme de poudre mouillable, de granules mouillables et de poudre.

2.0 La matière active de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations

2.1 Description de la matière active de qualité technique

Nom commun	*Zirame*
Fonction	Fongicide
Famille chimique	Dithiocarbamate
Nom chimique	
1 **Union internationale de chimie pure et appliquée**	Bis(N-N-diméthyldithiocarbamate) de zinc
2 **Chemical Abstracts Service**	(T-4)-bis(diméthyldithiocarbamato-S,S')zinc
Numéro du Chemical Abstracts Service	137-30-4
Formule moléculaire	$C_6H_{12}N_2S_4Zn$
Formule développée	
Masse moléculaire	305,8

Numéro d'homologation	Pureté de la matière active de qualité technique
24713	96 % au minimum
28426	98,4 %, pureté nominale (95,45 à 100 %)

2.2 Description des impuretés pertinentes qui sont préoccupantes pour la santé humaine ou l'environnement

Compte tenu du procédé de fabrication, on ne s'attend pas à ce que des impuretés préoccupantes pour la santé humaine ou pour l'environnement telles que définies dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, n° 13, TR/2008-67 (25 juin 2008), y compris les substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques, soient présentes dans le produit.

2.3 Propriétés physiques et chimiques de la matière active de qualité technique

Propriété	Résultat
Pression de vapeur à 25 °C	$< 1 \times 10^{-5}$ mPa (valeur extrapolée)
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	N'absorbe pas la lumière à $\lambda > 350$ nm
Solubilité dans l'eau à 20 °C	1,58 à 18,3 mg/L
Coefficient de partage *n*-octanol eau (K_{oe}) à 20 °C	Log K_{oe} = 1,23
Constante de dissociation	Sans objet

2.4 Description des utilisations homologuées du ziram

Le ziram est homologué pour une utilisation agricole les pommes, les pêches, les abricots, les tomates et les cucurbitacées en application foliaire, et comme agent de préservation des matériaux pour empêcher la dégradation bactérienne des formulations adhésives contenant du latex synthétique et de l'amidon sec. Le ziram est employé dans les catégories d'utilisation suivantes : cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale et cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

La base de données pour le ziram comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. La plupart des études dans la base de données ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire

actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données était élevée, et la base de données a été jugée adéquate pour caractériser la majorité des effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à ce produit antiparasitaire. Dans l'ensemble, les résultats des études sont cohérents et il en ressort que le foie, la thyroïde, le sang et le système nerveux sont les organismes atteints chez les diverses espèces animales utilisées pour les essais.

Une dose unique de zirame administrée par voie orale à des rats avait été rapidement absorbée et excrétée. Les concentrations de résidus les plus élevées ont été trouvées dans le sang, le foie, les reins, le cœur, les poumons, la rate et la thyroïde, tandis que les tissus et la carcasse retenaient des quantités minimes de la dose administrée. On a constaté une diminution importante des concentrations de zirame dans le sang et le foie après 16 heures, ainsi qu'une augmentation concomitante dans les intestins et les reins, les concentrations les plus élevées étant atteintes après une journée. Le zirame a commencé à apparaître dans la rate et les surrénales après 24 heures, et il n'était plus détecté dans les surrénales après trois jours ou dans la rate après six jours. Les voies principales d'excrétion étaient l'air expiré (37 à 50 %, élimination presque complète < 24 heures), l'urine (17 à 35 %, élimination presque complète à 72 heures), et les matières fécales (9 à 18 %, élimination presque complète à 72 heures). Après une exposition par voie cutanée, le zirame absorbé était rapidement excrété dans les 24 heures.

Après une exposition aiguë, le zirame présentait une toxicité élevée par la voie orale chez le rat, une toxicité modérée par inhalation chez le rat, et une toxicité très faible par voie cutanée chez le lapin, une irritation très grave pour les yeux du lapin et une sensibilisation cutanée chez les cobayes, bien qu'il n'était pas un irritant cutané chez le lapin. Les signes cliniques de la toxicité aiguë par voie orale comprenaient l'horripilation, la diarrhée, la léthargie, la ptose, le rythme respiratoire diminué, l'ataxie, et une démarche et tonus anormales.

Après 21 jours d'exposition répétée par voie cutanée de zirame chez le lapin, on a constaté une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, et une hépatotoxicité chez les femelles à la dose limite. Des effets similaires ont été constatés chez les rongeurs après une exposition répétée par voie orale à court terme. En outre, on a constaté chez des souris exposées pendant 90 jours une diminution du poids de la rate avec une hématopoïèse extramédullaire concomitante, ainsi que l'hyperkératose et l'hyperplasie de l'épithélium dans l'estomac. Des changements dégénératifs dans le foie et les reins, ainsi que des zones localisées d'hyperplasie épithéliale dans l'estomac, ont été constatés dans des études à court terme chez le rat.

Dans une étude par le régime alimentaire de 90 jours chez le chien, on a constaté une diminution de la prise pondérale et du poids absolu des ovaires et des effets sur le foie, en plus de concentrations accrues de cholestérol chez les femelles et d'une augmentation du moment de la thromboplastine chez les mâles. De plus, aux doses plus élevées, on a observé des convulsions, des tremblements et des dommages accrus au foie (nécrose focale avec modification des concentrations d'enzyme). Les effets constatés dans une étude par le régime alimentaire d'une année chez le chien étaient plus graves. Ces effets comprenaient une diminution importante de la prise pondérale, ainsi que des convulsions associées au traitement (une femelle a été sacrifiée en extremis), un degré plus grand d'hépatotoxicité, des changements hématologiques et certains changements dégénératifs dans les testicules/épididymes.

On n'a recensé aucune étude sur l'exposition cutanée par inhalation.

Le potentiel génotoxique du sirame a été évalué dans le cadre de divers essais in vivo et in vitro sur des bactéries et des mammifères. Selon le poids de la preuve globale, le sirame est mutagène, montrant des résultats sans conteste positifs dans plusieurs tests de mutation génique sur bactérie et des résultats positifs dans des tests létaux récessifs et des tests de mutagénicité sur les ailes de drosophiles. Les signes de clastogénicité étaient équivoques, car on a constaté une augmentation des aberrations chromosomiques dans les cellules CHO, et des lymphocytes et leucocytes humains in vitro, et des résultats négatifs dans les micronoyaux des souris et des cellules de souris NMRI in vivo.

Les effets de l'exposition chronique par voie orale au sirame chez la souris et le rat ont indiqué que le sirame cause des tumeurs et des lésions prénéoplasiques chez le rat. Les études examinées comprenaient deux études accessibles de toxicité chronique chez le rat F 344 avec des préparations de sirame de pureté variable, une étude de toxicité chronique chez le rat SD et deux études de toxicité chronique chez la souris.

Dans l'une des études à long terme, on avait traité des rats F 344 avec du sirame (pureté de 85 %, avec 6,5 % de thirame), ce qui a produit une augmentation du nombre de cas d'adénomes et de carcinomes des cellules C de la thyroïde, avec une augmentation concomitante de l'hyperplasie de la thyroïde. Dans une étude plus récente de deux ans chez le rat F 344 (pureté de 97,5 %), une augmentation du nombre de cas d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde n'a pas été observée; toutefois, l'étude a montré une augmentation dépendante de la dose de l'accroissement de la thyroïde et de l'hypertrophie folliculaire. Les résultats d'une troisième étude de deux ans chez le rat SD (pureté de 98,7 %) ont montré la présence de kystes ultimobranchiaux prominents dans la thyroïde et l'hyperplasie des cellules C de la thyroïde et des parathyroïdes chez les animaux ayant reçu une dose moyenne à élevée, ainsi qu'une diminution de l'activité de la T4 mesurée à la semaine 6 d'administration de la dose. Même s'il n'y avait pas eu d'augmentation appréciable des cas de carcinomes et d'adénomes des cellules C de la thyroïde selon la dose, les lésions thyroïdiennes constatées ont été considérées comme des lésions préneoplasiques possibles.

Il y a lieu de noter que le thirame, un métabolite important du sirame chez les mammifères et un analogue structurel, est mutagène et a également présenté des signes d'oncogénicité en raison des adénomes des cellules C de la thyroïde et des adénomes hépatocellulaires constatés chez le rat après une exposition à long terme.

On n'a constaté aucun signe de cancérogénicité associé au traitement chez les souris.

Pour résumer, une étude de toxicité chronique chez le rat a montré une augmentation des cas de carcinomes et d'adénomes des cellules C de la thyroïde à la suite d'un traitement au sirame (pureté de 85 %, 6,5 % de thirame), et les deux autres études chez le rat ont démontré des effets sur la thyroïde (hypertrophie, hyperplasie et kystes). Les études ont également indiqué que le sirame est probablement mutagène. Dans l'ensemble, on a conclu que l'on ne pouvait faire abstraction des signes de cancérogénicité du sirame, et par conséquent un risque unitaire de cancer (q_1^*) a été calculé. L'EPA a classifié le sirame comme « substance présentant des signes de cancérogénicité » (Reregistration Eligibility Decision, 2005).

Dans les études à long terme par voie orale chez les rongeurs, on a généralement observé les signes suivants : diminution du poids corporel, de la prise pondérale, de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire, ainsi que des effets sur la chimie hématologique et clinique. Chez le rat, on a observé habituellement une légère anémie, une augmentation de l'hématopoïèse, ainsi qu'une activité élevée des enzymes hépatiques. Les effets chroniques comprenaient également une mobilité réduite, une atrophie du muscle du mollet et une dégénérescence axonale, un rétrécissement des fibres nerveuses, une hyperkératose et des changements dégénératifs dans l'estomac, une hémosidérose dans la rate et le foie, une diminution du poids des testicules et la formation diffuse de la plaque athéromateuse chez le rat.

Des effets neurotoxiques ont été observés dans les études de toxicité aiguë, à court terme et de neurotoxicité pour le développement chez le rat. Dans l'étude de neurotoxicité aiguë par voie orale, on a observé chez les rats des effets dans tous les six domaines fonctionnels dans la batterie d'observations fonctionnelles, ainsi que de l'ataxie, une démarche entravée, une respiration anormale et une diminution importante du nombre total d'activités motrices et ambulatoires. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été établie, car l'ataxie et la démarche entravée ont été observées chez tous les rats traités. La démarche entravée et l'ataxie observées après le traitement au triumo ont également été observées dans la polyneuropathie différée induite par les organophosphates (OPIDN) en rapport avec l'inhibition de l'estérase neurotoxique du cerveau. L'inhibition de l'estérase neurotoxique du cerveau et de la cholinestérase du cerveau a été observée dans l'étude de neurotoxicité de 90 jours. Après l'exposition au triumo, on a constaté une diminution de l'estérase neurotoxique du cerveau (23 à 38 %) dans tous les groupes de doses. Cependant, l'inhibition de l'activité de l'estérase neurotoxique n'a pas été jugée préoccupante, parce que la réaction à la dose était faible, et la diminution de l'activité de l'estérase neurotoxique était bien inférieure aux niveaux qui donnent lieu à des effets cliniques selon la littérature publiée (effets d'hyperactivité chez la souris, avec inhibition de 80 % de l'activité de l'estérase neurotoxique chez des souris hétérozygotes WTE, et l'OPIDN est associé à une diminution > 70 %). Aucun événement neurotoxique n'a été relevé par la batterie des observations fonctionnelles dans le cadre de cette étude.

L'étude de neurotoxicité pour le développement a été jugée acceptable pour être utilisée dans l'évaluation des risques, mais des limites importantes ont été observées, notamment l'absence d'évaluations morphométriques du cerveau et d'une batterie complète d'observations fonctionnelles. Une activité motrice accrue a été observée chez les jeunes au 7e jour de la période de lactation, ce qui indique une sensibilité au plan du développement. Les niveaux d'activité motrice avaient augmenté chez les jeunes dans tous les groupes de traitement, les niveaux d'activité motrice totale et ambulatoire étant de deux à trois fois plus élevés chez les jeunes ayant reçu une dose élevée, par rapport aux témoins (pour le 7e et le 21e jour de l'administration de la dose). On a constaté une diminution de la réaction de sursaut maximale moyenne chez les jeunes traités à la dose élevée de triumo en présence de toxicité maternelle.

Des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin ont révélé des symptômes parentaux similaires qui comprenaient une augmentation de la consommation d'eau et de la salivation, une diminution de la consommation alimentaire et de la prise pondérale, ainsi que la perte de fourrure chez le rat et la mort chez le lapin. La base de données sur le triumo a indiqué

une augmentation de la fréquence des résorptions et des pertes post-implantatoires chez le lapin, et une diminution du nombre des fœtus par femelle chez le lapin et le rat, en présence de toxicité maternelle. Les études de toxicité pour le développement réalisées chez le lapin à l'aide du zirame ont révélé des signes de malformation, nommément l'absence de l'os interpariétal aux doses toxiques pour les mères (causant une diminution de la prise pondérale et de la mortalité). Dans une étude de toxicité pour le développement chez le rat, on a constaté une augmentation associée à la dose de la fréquence de l'amincissement du diaphragme et de la protrusion du foie chez des fœtus à une dose produisant une réduction du poids corporel chez les mères, de la consommation alimentaire, ainsi qu'une salivation excessive après l'administration. On a également relevé une fréquence accrue des sternèbres non ossifiés à la dose élevée, conjointement avec une toxicité maternelle plus grave.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, on a constaté chez les parents ayant reçu une dose élevée une diminution de la consommation alimentaire et de la prise pondérale pendant la période précopulatoire (F_0 et F_1), ainsi qu'une diminution du poids corporel (F_1) et de la prise pondérale (F_1), et une diminution de la consommation alimentaire (femelles F_0 et F_1) pendant la gestation et la lactation. Parmi les autres effets sur les parents, mentionnons le rougissement des ganglions mésentériques (chez les mâles F_0) et des poumons tachetés (chez les mâles F_1), et une augmentation du poids relatif des reins (mâles F_1) et du foie (mâles F_0). On a également constaté une diminution équivoque du rapport du sexe mâle, ainsi qu'une diminution importante des descendants par portée (F_1) au traitement à dose élevée. Parmi les effets constatés chez les descendants à dose élevée, mentionnons une diminution du poids corporel des descendants pendant la lactation (F_1 et F_2).

Une augmentation du poids relatif des testicules a été observée dans des études de 80 semaines chez la souris et de deux ans chez le rat, tandis que dans une étude d'un an chez le chien, on a relevé une dégénérescence des testicules/épididymes et la stase des spermatozoïdes dans les tubules épididymiques. Dans une étude complémentaire par voie orale (gavage) chez la souris, on a constaté une stérilité accrue chez les mâles traités au zirame qui s'accouplaient à des souris femelles qui n'avaient pas été traitées.

L'exposition au zirame peut prédisposer certains individus à des réactions graves à l'Antabuse (disulfirame) si de l'alcool est ingéré après l'exposition, en raison de l'inhibition de l'enzyme acétaldéhyde déshydrogénase, qui joue un rôle crucial dans la conversion de l'acétaldéhyde en acide acétique.

Les critères d'effet toxicologique ayant servi à l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés à l'annexe I.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques connexes à la présence possible de résidus dans les aliments ou à l'utilisation de produits dans les résidences ou les écoles ou en périphérie, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 pour tenir compte de l'intégralité des données relatives à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi qu'à la toxicité prénatale et postnatale possible. Il se peut qu'un facteur différent soit établi d'après des données scientifiques fiables.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données toxicologiques, les études comprennent une étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat, deux études de toxicité pour le développement (une chez le lapin et une chez le rat), ainsi qu'une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat. Bien que l'étude de neurotoxicité pour le développement ait été jugée acceptable aux fins de l'évaluation réglementaire, l'absence de données morphométriques du cerveau dans l'étude représente une limite importante, en raison de la neurotoxicité du zirame (y compris la dégénérescence et l'atrophie axonale). De plus, des mesures de l'activité de l'estérase neurotoxique et de la cholinestérase dans les études de la neurotoxicité pour le développement et de la toxicité aiguë permettraient de mieux caractériser la toxicité du zirame.

Des aspects préoccupants ont été relevés dans la base de données au sujet de l'évaluation du risque pour les nourrissons et les enfants. L'étude de neurotoxicité pour le développement indique clairement qu'il y a une susceptibilité accrue des fœtus du rat lors de l'exposition *in utero* et postnatale au zirame (activité motrice accrue) en l'absence de toxicité maternelle. La façon dont le zirame influe sur le développement neurocomportemental n'est pas bien comprise, et il est donc difficile de prévoir comment ces effets se manifesteraient chez les humains.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, une diminution du nombre de ratons vivants par portée et une diminution du poids corporel (ratons F_1 et F_2) ont été constatées en présence de toxicité maternelle (diminution du poids corporel et de la prise pondérale, et changements du poids de certains organes). Chez le rat, des effets sur le développement (amincissement du diaphragme avec protrusion du foie et fréquence des sternèbres non ossifiés) ont été observés à une dose qui avait également causé une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, ainsi qu'une salivation après l'administration chez les mères. Dans une étude de toxicité pour le développement chez le lapin, on a observé une fréquence accrue des résorptions tardives, des pertes post-implantatoires et de l'absence de l'os interpariétal à la dose élevée, effets qui se manifestaient en présence d'une toxicité maternelle grave (diminution de la prise pondérale et mortalité). Les effets sur le développement et la reproduction mentionnés ci-dessus se produisaient à des doses supérieures à celles qui provoquaient la neurotoxicité dans l'étude de neurotoxicité pour le développement.

Pour résumer, toutes les études nécessaires pertinentes pour l'évaluation des risques chez les nourrissons et les enfants étaient disponibles, cependant, des limites et des préoccupations ont été relevées. Selon l'étude de neurotoxicité pour le développement actuellement disponible, des niveaux d'activité motrice accrue ont été observés à la dose la plus faible et en l'absence de toxicité maternelle. En ce qui concerne la toxicité pré- et postnatale potentielle, l'effet constaté

soulève des préoccupations au sujet de l'absence de données morphométriques pour le cerveau, un paramètre crucial pour une substance chimique qui peut s'avérer neurotoxique. Compte tenu des renseignements ci-dessus et pour établir une dose de référence basée sur les effets relevés dans cette étude de neurotoxicité pour le développement, le facteur de 10 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* est réduit à 3.

3.2 Évaluation des risques professionnels et occasionnels

3.2.1 Choix du critère d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques professionnels et des risques en milieu résidentiel

Exposition professionnelle et occasionnelle (toutes les durées, par voie cutanée et par inhalation)

Pour ce qui est de l'exposition professionnelle et résidentielle par voie cutanée et par inhalation pour toutes les durées, la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 5 mg/kg p.c./j, obtenue par l'étude de neurotoxicité du zirame pour le développement, a été sélectionnée en raison de l'augmentation constatée de l'activité motrice chez les jeunes dans tous les groupes traités et en l'absence de toxicité maternelle. Des facteurs standards d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique, de 10 pour la variabilité intraspécifique et de 3 pour l'extrapolation de la DMENO à la DSENO ont été appliqués. Le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été maintenu à 3 pour les scénarios en milieu résidentiel. Pour les scénarios en milieu professionnel, un facteur de 3 additionnel a été appliqué pour tenir compte des incertitudes résiduelles et pour protéger les sous-populations sensibles, dont les travailleuses enceintes.

Évaluation du risque unitaire de cancer

Une évaluation par extrapolation linéaire à faible dose (q1*) a été réalisée pour les adénomes et les carcinomes des cellules C de la thyroïde chez les rats mâles. La valeur q1* calculée pour la fréquence des tumeurs était de $6{,}29 \times 10^{-2}$ $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$.

Facteurs d'absorption

Pour calculer l'extrapolation d'un critère d'effet par voie orale dans le cadre de l'évaluation des risques par voie cutanée, un facteur d'absorption cutanée de 50 % a été établi d'après les propriétés physico-chimiques de la matière active (solubilité, état physique, taille de la molécule). Pour l'évaluation des risques par inhalation, une absorption par inhalation de 100 % a été supposée.

3.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

Les travailleurs peuvent être exposés au zirame lorsqu'ils mélangent, chargent et appliquent des produits contenant cette matière active en milieu agricole ou industriel, qu'ils utilisent des adhésifs contenant du zirame comme agent de préservation ou qu'ils pénètrent dans des sites agricoles traités pour y réaliser des activités après le traitement.

3.2.2.1 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application, et des risques connexes pour les utilisations agricoles

Les scénarios suivants d'exposition des préposés à l'application ont été pris en compte, d'après le profil d'emploi étayé du zirame :

- mélange/chargement de formulations de poudre mouillable ou de granulés mouillables, et application par pulvérisation liquide au moyen d'une rampe d'aspersion (concombres, melons, courges, tomates);
- mélange/chargement de formulations de poudre mouillable ou de granulés mouillables et application en pulvérisation liquide au moyen d'un pulvérisateur pneumatique (pommes, abricots, pêches);
- mélange/chargement de formulations de poudre mouillable ou de granulés mouillables et application en pulvérisation liquide au moyen d'un pulvérisateur à réservoir dorsal (pommes, abricots, concombres, melons, pêches, courges, tomates).

Pour tous les scénarios évalués pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application, l'exposition professionnelle était de court à moyen terme.

Les estimations de l'exposition globale (voie cutanée et inhalation) pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application de zirame à l'aide d'une rampe d'aspersion, d'un pulvérisateur pneumatique ou d'un pulvérisateur à réservoir dorsal ont été calculées à l'aide de valeurs d'exposition unitaires pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application d'après la version canadienne de la base de données Pesticide Handlers Exposure Database, version 1.1, et des données de l'Agriculture Handler Exposure Task Force (AHETF).

Les valeurs de la superficie traitée par jour par défaut ont été supposées pour les évaluations de l'exposition à la suite de l'emploi d'une rampe d'aspersion, d'un pulvérisateur pneumatique ou d'un pulvérisateur à réservoir dorsal. Parmi les hypothèses additionnelles utilisées pour l'évaluation des risques, mentionnons des doses d'application maximales et un poids corporel de 80 kg pour les travailleurs. Les valeurs de dose quotidienne moyenne pour la durée de vie ont été calculées en amortissant l'exposition pendant la durée de vie, en supposant que les travailleurs travailleraient 30 jours par année pendant 40 années, avec une espérance de vie de 78 ans.

L'équipement de protection individuelle devant être utilisé par les utilisateurs professionnels n'est pas précisé sur toutes les étiquettes des produits contenant du zirame. Aux fins de l'évaluation des risques pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application, l'exposition a été estimée pour les travailleurs portant différents niveaux d'équipement de protection individuelle (d'un équipement de protection individuelle de base jusqu'à un équipement de protection individuelle complet). En plus de l'équipement standard, on a tenu compte dans l'évaluation des risques de diverses mesures techniques de protection, comme l'utilisation de systèmes fermés de mélange/chargement, d'emballages hydrosolubles et d'équipement d'application en cabine fermée.

Les risques globaux (voie cutanée et inhalation) pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application ne sont pas préoccupants lorsque le produit est appliqué sur les concombres, les melons, les courges et les tomates au moyen d'une rampe d'aspersion et/ou d'un pulvérisateur à réservoir dorsal, pourvu que les travailleurs portent un équipement de protection individuelle supplémentaire (combinaison résistante aux produits chimiques portée par-dessus une seule couche de vêtements et gants à l'épreuve des produits chimiques dans le cas des travailleurs qui utilisent un pulvérisateur à réservoir dorsal) et que des mesures techniques de protection (systèmes fermés de mélange/chargement pour les applications au moyen d'une rampe d'aspersion) soient utilisées.

Cependant, des risques globaux préoccupants (voie cutanée et inhalation) pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application ont été identifiés pour les autres utilisations du zirame (pommes, abricots, pêches), même si l'évaluation des risques repose sur l'hypothèse que les travailleurs portent un équipement de protection individuelle offrant une protection maximale et utilisent des mesures techniques de protection. L'établissement de limites pour ce qui est de la quantité de zirame manipulée (c'est-à-dire dose d'application réduite ou limitation de la superficie traitée par jour) n'était pas jugé adéquat pour réduire les risques préoccupants potentiels.

3.2.2.2 Évaluation de l'exposition professionnelle après le traitement et des risques connexes

Le risque professionnel lié à l'exposition après le traitement a été évalué en prenant en considération l'exposition des travailleurs qui entrent sur des sites traités pour y effectuer des activités agricoles impliquant un contact foliaire (par exemple, récolte, éclaircissage, dépistage, etc.).

Dans le cas des travailleurs qui réintègrent les champs traités pour y réaliser des activités agricoles, on estime que l'exposition cutanée est la principale voie d'exposition. Compte tenu de la faible volatilité de cette matière active et en supposant que les travailleurs attendent au moins 12 heures avant de pénétrer sur le site traité, on ne prévoit pas que les travailleurs qui pénètrent sur les sites traités après le traitement seront exposés au zirame par inhalation.

L'exposition après le traitement des travailleurs aux résidus de zirame sur les fruits et les légumes devrait être à court et à moyen terme, compte tenu du moment de l'application et des activités réalisées lorsque les travailleurs réintègrent le site.

L'exposition potentielle des travailleurs après le traitement a été estimée dans le cas d'une seule application à la dose homologuée maximale, au moyen de coefficients de transfert propres aux activités et de valeurs de résidus foliaires à faible adhérence. Les résidus foliaires à faible adhérence désignent la quantité de résidus pouvant être délogés ou transférés d'une surface, par exemple, des feuilles d'une plante. Pour l'évaluation des risques du zirame, on a supposé que cette valeur était 25 % de la dose d'application.

Le coefficient de transfert est une mesure du rapport entre les résidus foliaires à faible adhérence et l'exposition des personnes qui effectuent des tâches précises; on le calcule à partir de données générées dans les études sur l'exposition réalisées sur le terrain (Agricultural Re-entry Task Force, ARTF). Les coefficients de transfert sont propres à une combinaison donnée de culture et d'activité et tiennent compte de la tenue de travail que portent habituellement les travailleurs agricoles adultes.

Des risques préoccupants potentiels pour les travailleurs qui réintègrent les sites traités le jour de l'application étaient cernés pour toutes les combinaisons culture/activité évaluées, après une seule application.

Afin de protéger les travailleurs prenant part à des activités après le traitement, des délais de sécurité ont été calculés, et ils représentent le temps qui doit s'écouler avant que les concentrations de résidus diminuent à un niveau où la réalisation d'une activité spécifique donne lieu à une exposition inférieure au niveau préoccupant (NP). En supposant un taux de dissipation des résidus de 10 % par jour, un délai de sécurité d'au moins 22 jours serait requis. Les délais de sécurité ne seraient pas réalistes d'un point de vue agronomique pour toutes les cultures, sauf les cucurbitacées, étant donné qu'il faut réintégrer les champs plus tôt. Dans le cas des cucurbitacées, le risque n'est pas préoccupant jusqu'à trois applications à intervalles de quatorze jours, avec un délai de sécurité de sept jours pour le dépistage et le désherbage manuel, et un délai d'attente avant la récolte de 25 jours.

3.2.2.3 Exposition aux utilisations du zirame comme agent de préservation des matériaux et risques connexes

Pendant le processus de fabrication, on ajoute du zirame aux adhésifs contenant du latex synthétique et de l'amidon sec, comme agent de préservation des matériaux. Les scénarios d'exposition suivants ont été pris en compte, d'après son profil d'emploi :

- Manupilateurs primaires
  - Mélange/chargement pendant la fabrication des adhésifs contenant du latex synthétique et de l'amidon sec

- Manipulateurs secondaires (utilisateurs de la préparation commerciale)
  - Utilisation des adhésifs secs contenant du zirame dans des installations de fabrication (par exemple, production de sacs en papier et de boîtes, scellage des cartons, scellage des boîtes)
  - Applications au point d'utilisation d'adhésifs secs contenant du zirame par des ouvriers spécialisés (par exemple, poseurs de papier peint)

- Travailleurs après le traitement
  - Activités de nettoyage, de réparation, d'entretien dans les installations de fabrication
  - Travailleurs qui manipulent des produits finis faits d'adhésifs traités (par exemple, sacs en papier et boîtes)

Manipulateurs primaires
Pendant la fabrication des adhésifs contenant du latex synthétique et de l'amidon sec, les travailleurs versent les matières dans un conteneur de pesée ou directement dans des cuves de mélange (c'est-à-dire déversement ouvert). L'exposition des manipulateurs primaires qui utilisent du zirame pendant le procédé de fabrication des adhésifs devrait être à moyen et à long terme. L'estimation de l'exposition (par voie cutanée et par inhalation) des préposés qui manipulent des substances chimiques tout en portant des gants a été calculée d'après les estimations de l'exposition au 90^{e} centile obtenues de l'étude de l'exposition aux produits antimicrobiens (*Antimicrobial Exposure Study*) réalisée par la Chemical Manufacturers Association, normalisées pour un poids corporel de 80 kg. Les doses quotidiennes moyennes pour la durée de vie ont éte calculées d'après les estimations d'exposition quotidienne avec l'hypothèse d'une fréquence d'exposition de 250 jours par année pendant 40 ans. D'après l'évaluation des risques, on a cerné des risques préoccupants potentiels pour les manipulateurs primaires du zirame pendant la fabrication d'adhésifs contenant du latex synthétique et de l'amidon sec.

Manipulateurs secondaires : installations de fabrication
Le produit adhésif sera probablement fourni sous forme de formulation sèche à des installations de fabrication secondaires, où l'adhésif est mélangé à l'eau avant d'être utilisé pour la production d'une variété de produits, notamment des sacs en papier et des boîtes, des cartons contrecollés et pour le scellage des cartons. L'exposition des manipulateurs secondaires sera probablement à moyen et long terme, et devrait se produire par voie cutanée et par inhalation. On prévoit que la quantité de matière active manipulée par jour dans une telle installation de fabrication secondaire serait comparable à l'exposition des manipulateurs primaires (par voie cutanée et par inhalation). Compte tenu des résultats de l'évaluation des risques pour les manipulateurs primaires, on a relevé des risques préoccupants potentiels pour les manipulateurs secondaires dans les installations de fabrication.

Manipulateurs secondaires : points d'utilisation
Aux points d'utilisation, les travailleurs seraient censés mélanger les produits adhésifs secs à de l'eau sur le site et appliquer le produit (par exemple, pâte à papier peint) à l'aide d'un pinceau, d'une spatule ou d'une truelle. L'exposition de ces travailleurs (par voie cutanée et par inhalation) qui manipulent ou appliquent des adhésifs traités au zirame a été évaluée à l'aide de données d'exposition de substitution tirées de la base de données de la Pesticide Handlers Exposure Database. Les hypothèses additionnelles utilisées comprenaient des doses d'application minimale et maximale et un poids corporel moyen du travailleur de 80 kg. On a calculé les doses quotidiennes moyennes pour la durée de vie en faisant l'hypothèse d'une fréquence d'exposition de 250 jours par année pendant 40 ans. Selon l'évaluation des risques, les risques sont préoccupants pour les manipulateurs secondaires qui mélangent/chargent des produits adhésifs secs et les appliquent au pinceau, à la spatule ou à la truelle.

Exposition après le traitement des travailleurs

Le risque d'exposition après le traitement en milieu industriel (par exemple, les travailleurs qui manipulent des produits traités comme des sacs en papier ou qui prennent part à des activités d'entretien) devrait être faible, en raison de la faible concentration de zirame dans les produits adhésifs secs et leur dilution ultérieure probable pendant le procédé de fabrication, de la faible volatilité de cette matière active, et de l'élimination possible des résidus avec l'eau pendant le processus de fabrication. Par conséquent, le risque d'exposition après le traitement des travailleurs industriels ne devrait pas être préoccupant.

3.2.3 Évaluation de l'exposition des utilisateurs en milieu résidentiel et des risques connexes

Aucune utilisation domestique du zirame n'est homologuée au Canada.

3.2.4 Évaluation de l'exposition après le traitement en milieu résidentiel et des risques pour les utilisations agricoles

L'exposition après le traitement en milieu résidentiel peut se produire après l'application des produits à usage commercial contenant du zirame sur des arbres fruitiers dans les aires résidentielles ou les secteurs accessibles au grand public (par exemple, les jardins et les vergers résidentiels). À l'opposé des travailleurs professionnels qui effectuent habituellement une tâche sur une culture pendant toute la journée (par exemple, la récolte des pommes), les particuliers en milieu résidentiel sont plus susceptibles de réaliser diverses activités associées à l'entretien des arbres, au cours d'une même journée. De plus, on s'attend à ce que le contact cutané se produise le jour même de l'application du pesticide, car il est probable que les particuliers porteront des shorts et des vêtements à manches courtes.

On estime que l'exposition cutanée est la principale voie d'exposition après le traitement en milieu résidentiel. Compte tenu de la faible volatilité de cette matière active, on ne prévoit pas que le grand public qui réintègre les sites traités soit exposé au zirame par inhalation.

Pour estimer l'exposition cutanée des particuliers en milieu résidentiel qui réalisent des activités après le traitement associées à l'entretien des arbres, on a utilisé les valeurs maximales par défaut pour les résidus foliaires à faible adhérence (25 % de la dose d'application) et les coefficients de transfert propres aux activités (EPA, 2012). Les doses quotidiennes moyennes pour la durée de vie ont été calculées en supposant une durée d'exposition d'une journée par année, pour une durée de vie de 78 ans.

On a relevé des risques préoccupants potentiels en milieu résidentiel après le traitement à l'aide d'une seule application de produits à usage commercial contenant du zirame sur les arbres fruitiers dans les aires résidentielles pour tous les groupes de population (y compris les enfants, les jeunes et les adultes).

3.2.5 Évaluation de l'exposition après le traitement en milieu résidentiel et des risques pour les utilisations du zirame comme agent de préservation des matériaux

Il est à prévoir que les particuliers mélangeront les produits adhésifs secs contenant du zirame avec de l'eau et appliqueront le produit (par exemple, sous forme de pâte à papier peint) à l'aide d'un pinceau, d'une spatule ou d'une truelle. L'exposition des particuliers (par voie cutanée et par inhalation) qui manipulent et appliquent les adhésifs traités au zirame a été évaluée à l'aide de données d'exposition de substitution tirées de la Pesticide Handlers Exposure Database. Les hypothèses additionnelles utilisées comprenaient des doses d'application minimale et maximale et un poids corporel moyen du travailleur de 80 kg. On a calculé les doses quotidiennes moyennes pour la durée de vie en faisant l'hypothèse d'une fréquence d'exposition de quatre jours par année pendant 63 ans.

D'après l'évaluation des risques, l'Agence a conclu que des risques préoccupants potentiels existent pour un individu utilisant des adhésifs traités au zirame dans des projets de rénovation domiciliaire.

3.3 Évaluation des risques par le régime alimentaire

Dans l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire, l'ARLA détermine la quantité de résidus de pesticide pouvant être ingérés dans l'alimentation quotidienne, notamment dans le lait et la viande. L'évaluation porte aussi sur l'exposition au zirame dans les aliments importés qui peuvent être traités avec ce produit.

Ces évaluations tiennent compte de l'âge des personnes et des différences dans les habitudes alimentaires de la population à diverses étapes de la vie. Le Document de principes SPN2003-03, *Évaluation de l'exposition aux pesticides contenus dans les aliments – Guide de l'utilisateur*, présente les procédures d'évaluation des risques détaillées du risque aigu, chronique et cancérogène par le régime alimentaire, qui sont utilisées par l'ARLA.

L'évaluation du risque par le régime alimentaire tient compte de l'exposition résultant de toutes les sources d'aliments susceptibles de contenir du zirame. Les estimations des résidus dans les produits végétaux et les denrées étaient basées sur des données d'essai au champ. Lorsque des données d'essai au champ n'étaient pas disponibles, la limite maximale de résidus (LMR) canadienne a été utilisée pour estimer la quantité de résidus dans les cultures. Pour le zirame, il n'y avait pas de données de surveillance convenant à l'évaluation du risque par le régime alimentaire et provenant du Programme national de surveillance des résidus chimiques de l'Agence canadienne d'inspection des aliments et du Pesticide Data Program du United States Department of Agriculture. Afin d'approfondir l'évaluation, on a également employé les facteurs de traitement, le pourcentage de culture traité et des renseignements sur la chaîne alimentaire.

Les évaluations des risques aigus, chroniques et cancérogènes par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model (version 2.16) et des données à jour sur la consommation alimentaire tirées de l'enquête Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals (CSFII) du United States Department of Agriculture (1994 à 1996 et 1998).

3.3.1 Choix des critères d'effet toxicologiques pour l'évaluation du risque de toxicité aiguë par le régime alimentaire

Dose aiguë de référence (DARf)

Afin de caractériser les risques aigus par le régime alimentaire, la DMENO de 5 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de neurotoxicité pour le développement a été sélectionnée en raison de l'augmentation de l'activité motrice chez les jeunes dans tous les groupes de traitement, en l'absence de toxicité maternelle. Un facteur global (FG) de 1 000 est ainsi justifié, y compris les facteurs standards d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique, de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude de 3 tenant compte de l'absence d'une DSENO et d'un facteur de 3 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. On estime que la DARf ainsi obtenue protège toutes les sous-populations, y compris les nourrissons et les enfants.

$$\text{DARf} = \frac{5 \text{ mg/kg p.c.}}{1\,000} = 0{,}005 \text{ mg/kg p.c.}$$

3.3.2 Exposition aiguë par le régime alimentaire et risques connexes

Les risques liés à l'exposition aiguë par le régime alimentaire sont calculés à partir de la quantité maximale de zirame susceptible d'être ingérée en une journée donnée selon la consommation alimentaire et la teneur en résidus des aliments. Une analyse statistique combine toutes les associations possibles de consommation alimentaire et de quantités de résidus afin d'estimer la distribution des quantités de résidus susceptibles d'être ingérées en une journée. On compare la valeur correspondant à l'extrémité supérieure de cette distribution (99,9^e centile) à la DARf, qui est la dose à laquelle une personne pourrait être exposée, pour une journée donnée, sans craindre d'effets nocifs pour sa santé.

Les résultats de l'évaluation probabiliste montrent que, d'après le profil d'emploi actuel, l'exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments seulement) au zirame (99,9^e centile) donne lieu à des risques préoccupants potentiels pour tous les sous-groupes de la population. Plusieurs approches d'atténuation ont été étudiées afin de diminuer l'exposition aiguë par le régime alimentaire (par exemple, en retirant les denrées contenant des concentrations élevées de résidus ou les denrées de grande consommation). Malgré cette approche visant à réduire l'exposition par le régime alimentaire, il subsiste des risques préoccupants. Par conséquent, l'Agence propose d'annuler toutes les utilisations homologuées du zirame et de révoquer toutes les LMR fixées.

3.3.3 Choix des critères d'effet toxicologiques pour l'évaluation du risque chronique et du pouvoir cancérogène par le régime alimentaire

Dose journalière admissible (DJA)

Afin d'estimer le risque lié à l'exposition répétée par le régime alimentaire, la DMENO de 5 mg/kg p.c./j provenant de l'étude de neurotoxicité pour le développement a été sélectionnée, en raison de l'augmentation de l'activité motrice chez les jeunes dans tous les groupes de traitement en l'absence de toxicité maternelle. Un facteur global (FG) de 1 000 est ainsi justifié, y compris

les facteurs standards d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique, de 10 pour la variabilité intraspécifique, ainsi qu'un facteur d'incertitude de 3 tenant compte de l'absence d'une DSENO et d'un facteur de 3 prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

$$\text{DJA} = \frac{5 \text{ mg/kg p.c./j}}{1\,000} = 0{,}005 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Évaluation du risque unitaire de cancer

Une évaluation par extrapolation linéaire à faible dose (q1*) a été réalisée pour les adénomes et les carcinomes des cellules C de la thyroïde chez les rats mâles. La valeur q1* calculée pour la fréquence des tumeurs était de $6{,}29 \times 10^{-2}$ (mg/kg p.c./j)$^{-1}$.

3.3.4 Exposition chronique et pouvoir cancérogène par le régime alimentaire ainsi que risques connexes

L'exposition chronique par le régime alimentaire a été calculée à partir de la consommation moyenne de divers aliments et des concentrations de résidus dans ces aliments. L'absorption prévue de résidus a ensuite été comparée à la DJA afin de déterminer le risque chronique, ou encore multipliée par la valeur q1* pour déterminer le risque de cancer.

Les résultats de l'évaluation de la toxicité chronique par le régime alimentaire (aliments seulement) montrent que, d'après le profil d'emploi actuel du zirame, il n'y a pas de risques préoccupants pour toutes les populations. Le risque de cancer par le régime alimentaire (aliments seulement) est toutefois préoccupant pour la population générale. Tout comme dans le cas de l'évaluation de la toxicité aiguë, plusieurs méthodes d'atténuation ont été étudiées afin de réduire l'exposition par le régime alimentaire pouvant présenter un risque chronique ou un pouvoir cancérogène. Malgré cela, les risques par le régime alimentaire demeurent préoccupants. Par conséquent, l'Agence propose d'annuler toutes les utilisations homologuées du zirame et de révoquer toutes les LMR fixées.

3.4 Exposition associée à la consommation d'eau potable

3.4.1 Concentrations dans l'eau potable

Les concentrations de zirame dans les sources d'eau potable au Canada ont été modélisées à l'aide des logiciels Pesticide Root Zone Model/Exposure Analysis Modeling System (PRZM/EXAMS) pour les eaux de surface et du logiciel Leaching Estimation and Chemistry Model (LEACHM) pour les eaux souterraines. Selon les résultats de la modélisation, le zirame peut être lessivé dans les eaux souterraines et ruisseler vers les eaux de surface.

On prévoit que l'exposition au zirame par l'eau potable contribuerait à l'exposition globale par le régime alimentaire. Cependant, compte tenu des risques préoccupants de toxicité aiguë et du pouvoir cancérogène liés au zirame provenant de sources alimentaires seulement, l'Agence n'a pas réalisé pour le moment une évaluation plus approfondie de l'exposition au zirame dans l'eau potable et des risques connexes.

3.5 Évaluation du risque global

Une évaluation de l'exposition globale et des risques connexes pour le grand public, combinant les différentes voies d'exposition au ziram, n'a pas été réalisée pour le moment, car les divers modes d'exposition (par exemple, l'exposition en milieu résidentiel et par le régime alimentaire) présentent déjà des risques préoccupants potentiels.

3.6 Conclusion pour la santé humaine

Pour la présente évaluation, l'Agence a tenu compte du profil d'emploi et du mode d'emploi actuellement homologués pour le ziram, ainsi que des mesures d'atténuation additionnelles, comme le port d'un équipement de protection individuelle, des mesures techniques de protection, des doses d'application moindres et la cessation de certaines utilisations. Des risques préoccupants potentiels ont été relevés pour la plupart des scénarios touchant la santé humaine (y compris les scénarios d'exposition professionnelle, résidentielle et par le régime alimentaire), malgré la prise en compte de mesures de protection additionnelles visant à réduire l'exposition :

- Un risque pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application a été constaté avec les utilisations sur les pommes, les abricots et les pêches. Les utilisations sur les cucurbitacées et les tomates seraient acceptables si l'on mettait en place des mesures d'atténuation additionnelles.
- Des risques après le traitement pour les travailleurs ont été relevés pour la journée d'application pour toutes les utilisations foliaires. Les délais de sécurité requis ne sont pas réalistes d'un point de vue agronomique pour toutes les utilisations, sauf les cucurbitacées.
- Des risques ont été relevés pour les travailleurs après le traitement pour les utilisations du ziram sous forme d'agent de préservation des matériaux.
- Des risques après le traitement en milieu résidentiel ont été jugés préoccupants pour les utilisations sous forme d'agent de préservation des matériaux.
- Des risques après le traitement pour les travailleurs ont été relevés pour les utilisations agricoles.
- L'exposition à une toxicité aiguë et à un pouvoir cancérogène par le régime alimentaire (aliments seulement) entraîne des risques préoccupants potentiels d'après le profil d'emploi actuel.

Dans la plupart des cas, des risques ont été constatés dans les analyses des risques liés au pouvoir cancérogènes et non cancérogènes.

Aucune autre évaluation approfondie des risques n'est envisagée pour le moment. Vu les propriétés toxiques du ziram, on ne prévoit pas qu'une évaluation approfondie de l'exposition modifierait les conclusions relatives au risque global.

4.9 Déclarations d'incident

Depuis le 20 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA tout incident lié à leurs produits antiparasitaires et associés à leurs produits. Entre autres, le grand public, les services médicaux, les organismes gouvernementaux et non gouvernementaux peuvent signaler directement à l'ARLA des incidents mettant en cause des pesticides. L'Agence a effectué des recherches pour trouver et analyser les incidents dans lesquels le ziram a été en cause en tant que matière active. En date du 10 juin 2015, aucun incident touchant la santé n'avait été déclaré à l'ARLA en ce qui concerne le ziram.

5.0 Valeur

Le ziram est homologué pour les utilisations en pulvérisation foliaire afin de supprimer plusieurs maladies qui ont une incidence économique importante, car elles touchent les pommes, les pêches, les abricots, les concombres (de champ), les tomates (de champ), les melons brodés, les pastèques, les citrouilles et les courges d'été. Il est particulièrement important pour lutter contre la tavelure sur les pêches et les abricots. Le ziram est également homologué pour la prévention de la dégradation bactérienne des formulations adhésives contenant du latex synthétique et de l'amidon sec, pendant leur fabrication.

Le ziram est important pour la gestion des maladies fongiques en raison de son mode d'action multisite, du faible risque qu'il présente pour l'acquisition d'une résistance chez les organismes nuisibles et de son coût relativement faible. Par conséquent, le ziram est utilisé en rotation avec d'autres matières actives dans le cadre des programmes de lutte intégrée visant à contrer les maladies et l'acquisition de résistance chez les organismes nuisibles, ce qui prolonge la durée de vie des fongicides à site unique qui présentent un risque élevé d'acquisition de résistance chez les ravageurs qu'ils sont censés combattre.

6.0 Environnement

6.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le ziram est soluble dans l'eau. Il présente un faible potentiel de volatilisation depuis des surfaces sèches ou humides. L'hydrolyse est rapide dans des conditions acides, et c'est une voie importante de transformation du ziram (demi-vie de 0,17 heure à un pH de 5, atteignant 18 jours à un pH de 8). La photoransformation est également une voie importante de transformation du ziram dans le sol et les systèmes aquatiques, avec des demi-vies d'environ 8 à 9 heures. Le ziram est de non persistant à légèrement persistant dans le sol avec des temps de dissipation à 50 % (TD_{50}) de 1,75 et 14,1 jours, selon des études de biotransformation en milieu aérobie et anaérobie, respectivement, ce qui fait de la biotransformation une importante voie de dégradation du ziram dans le sol. Le ziram est classé comme substance non persistante dans les systèmes eau/sédiments aérobies (TD_{50} de 5 à 7 heures). Il n'y avait aucune information qui aurait permis d'évaluer la biotransformation du ziram en milieu aquatique dans des conditions anaérobies. La valeur du log K_{oc} (1,080 à 1,25) indique que le ziram ne devrait pas se bioaccumuler

Le *zirame* est classé comme substance immobile à modérément mobile dans les sols (K_{co} = 318 à 12 010), et il s'adsorbe plus fortement sur les sols argileux par rapport aux sols de sable, de loam limoneux, de sable loameux ou de loam sableux. Selon les études de lessivage sur colonne de sol, le *zirame* présente un faible potentiel de lessivage sous la couche supérieure de 2,5 centimètres de sol. Il ressort d'études réalisées sur le terrain aux États-Unis que le *zirame* se dissipe dans les sols avec un TD_{50} de 5,2 à 6,7 jours; cependant, cette dissipation était biphasique et ralentissait après les deux premières semaines. En raison de sa courte durée dans l'environnement terrestre, il est peu probable que le *zirame* se volatilise dans l'atmosphère. Il peut se lessiver dans les eaux souterraines depuis les sols auxquels il n'est pas étroitement lié.

Le principal produit de transformation du *zirame* dans l'eau est le thirame, qui est lui-même un fongicide homologué. Il est formé pendant la biotransformation aquatique et atteint une concentration maximale de 11,9 % du *zirame* appliqué. La valeur TD_{50} maximale du thirame, selon les études de biotransformation en milieu aquatique aérobie, est de 2,2 jours. Le thirame est également un important produit de transformation selon les études de biotransformation dans les sols aérobies, et il atteint une concentration maximale de 49,8 % du *zirame* appliqué dans les 6 premières heures. La TD_{50} maximale du thirame dans le sol était de 5,1 jours.

6.2 Caractérisation des risques environnementaux

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. L'intégration de ces données est effectuée en comparant les concentrations d'exposition aux concentrations auxquelles les effets nocifs se produisent. Les concentrations prévues dans l'environnement sont les concentrations de pesticides dans divers compartiments de l'environnement, notamment les aliments, l'eau, les sols et l'air. Elles sont estimées au moyen de modèles standards qui tiennent compte de la dose d'application, des propriétés chimiques et du devenir dans l'environnement, y compris la dissipation du pesticide entre deux applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes dans les habitats terrestres et aquatiques, dont les invertébrés, les vertébrés et les plantes. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans les évaluations des risques peuvent être ajustés de manière à tenir compte des différences possibles de sensibilité entre les espèces et de la variation des objectifs de protection (en d'autres mots, la protection à l'échelon de la communauté, de la population ou de l'individu).

Au départ, une évaluation préliminaire des risques est effectuée pour identifier les pesticides ou les utilisations spécifiques qui ne posent pas de risque pour les organismes non ciblés, et pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il peut y avoir un risque possible. L'évaluation préliminaire des risques recourt à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à une dose d'application cumulative maximale) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Le quotient de risque (QR) est ensuite obtenu en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée (QR = exposition/toxicité), puis ce QR est comparé au niveau préoccupant (NP = 1). Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est requise. Par contre, si ce

QR est égal ou supérieur au NP, on doit effectuer une évaluation plus approfondie des risques pour mieux les caractériser. L'évaluation approfondie fait intervenir des scénarios d'exposition plus réalistes (par exemple, la dérive vers des habitats non ciblés et le ruissellement) et peut tenir compte de critères d'effets toxicologiques différents. Elle caractérisera notamment le risque de façon plus détaillée à partir de la modélisation de l'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosme, et de méthodes probabilistes d'évaluation du risque. Des améliorations peuvent être apportées à l'évaluation du risque jusqu'à ce que le risque soit caractérisé adéquatement ou qu'il ne soit plus possible d'obtenir davantage de détails.

6.2.1 Risques pour les organismes terrestres

L'évaluation des risques que présente le zirame pour les organismes terrestres était basée sur l'évaluation des données de toxicité du zirame pour les abeilles, les arthropodes utiles, deux espèces d'oiseaux et une espèce de mammifères. Il n'y avait pas de données sur la toxicité pour les lombrics ou les plantes. En ce qui concerne l'évaluation des risques, les critères d'effet toxicologique choisis pour les espèces les plus sensibles ont servi de valeurs de substitution pour le large éventail d'espèces pouvant être exposées au zirame à la suite d'un traitement avec cette substance.

Le zirame ne présente pas de risque pour les abeilles ou les arthropodes utiles. Il présente un risque potentiel pour certains oiseaux et mammifères, en particulier les herbivores et les petits insectivores.

Pour ce qui est des oiseaux, comme il n'y avait pas de données sur le TD_{50} par dissipation foliaire, une évaluation approfondie des risques a été réalisée en utilisant pour le zirame une demi-vie par défaut pour la végétation de 10 jours, ainsi que la valeur moyenne des résidus obtenue par nomogramme pour calculer l'exposition quotidienne estimative. On a constaté un certain dépassement du NP, cependant, les QR n'avaient pas une valeur élevée. Le QR le plus élevé était de 19,7 pour les petits insectivores, la toxicité aiguë, les pêches et les pommes. Pour ce qui est des oiseaux consommant des aliments dans les sites traités, le risque lié à la toxicité aiguë par le régime alimentaire et pour la reproduction dépassait le NP dans le cas des oiseaux de petite et moyenne taille (surtout pour le risque aigu par voie orale et par le régime alimentaire) parmi toutes les guildes alimentaires, ainsi que les oiseaux herbivores de grande taille. Dans le cas des oiseaux consommant des aliments hors site, exposés par dérive de pulvérisation, le NP était dépassé seulement pour les applications sur les pommes, les pêches et les abricots. Lorsque les QR dépassaient le NP, le pourcentage du régime alimentaire requis pour atteindre les valeurs NP allait d'aussi peu que 5,1 % (le QR le plus élevé, petits insectivores, pêches et abricots) à 99,6 % du régime alimentaire (gros herbivores, cultures fourragères). Ce risque est élevé pour les frugivores de petite et moyenne taille, les petits insectivores et les herbivores. Consommer 5,1 % du régime contaminé au zirame équivaut à 73,5 minutes de consommation d'aliments contaminés pour atteindre le NP. Par conséquent, l'utilisation du zirame présente des risques potentiels pour certains oiseaux.

Pour les mammifères, comme il n'y avait pas de données sur les TD_{50} par dissipation foliaire, une évaluation approfondie des risques a été réalisée en utilisant pour le zirame une demi-vie par défaut pour la végétation de 10 jours, ainsi que la valeur moyenne des résidus obtenue par

nomogramme pour calculer l'exposition quotidienne estimative. Pour ce qui est des évaluations du risque aigu par voie orale et pour la reproduction, on a constaté certains QR dans le site traité (au champ) qui dépassaient le NP, mais les QR n'avaient pas une valeur élevée. Le QR le plus grand était de 14,8 (herbivores de taille moyenne, graminées courtes). Dans le cas de l'exposition hors site résultant de la dérive de pulvérisation, on a constaté quelques cas de dépassement du NP aux doses d'application les plus élevées sur les pommes, les pêches et les abricots. Pour ce qui est des QR dépassant le NP chez les mammifères, le pourcentage d'aliments composant leur régime et devant être consommé pour atteindre le NP correspondant aux effets sur la reproduction et à l'exposition aiguë par voie orale allait de 6,7 % du régime alimentaire (reproduction, herbivores de taille moyenne, graminées courtes) à 100 % (toxicité aiguë, frugivores de taille moyenne). Consommer 0,1 % du régime contaminé au zirame équivaut à 96,5 minutes de consommation d'aliments contaminés pour atteindre le NP.

6.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

L'évaluation du risque aigu et chronique pour les organismes aquatiques était basée sur une évaluation des données toxicologiques pour le zirame pour 17 espèces d'eau douce (cinq invertébrés, huit poissons, trois algues et un amphibien) et trois espèces estuariennes/marines (deux invertébrés et un poisson). Il n'y avait pas de données sur la toxicité chronique pour les invertébrés ou les poissons estuariens/marins.

Le risque lié à l'exposition aiguë et chronique au zirame et à son principal produit de transformation, le thirame, dépassait le NP pour les invertébrés aquatiques d'eau douce au niveau de l'évaluation préliminaire (pulvérisation hors cible directe). Pour ce qui est de la dérive de pulvérisation, les QR aigus dépassaient le NP aux doses d'application les plus élevées (pommes, pêches, abricots) chez les invertébrés d'eau douce, et à toutes les doses d'application pour les espèces estuariennes/marines. Les QR chroniques pour la dérive de pulvérisation dépassaient le NP à toutes les doses d'application. Une évaluation approfondie des risques aigus et chroniques pour les invertébrés d'eau douce et des milieux estuariens/marins a été réalisée pour déterminer le risque lié au ruissellement, en utilisant les concentrations prévues dans l'environnement obtenues par le modèle PRZM/EXAMS dans un scénario de traitement des tomates au Manitoba (6 applications à raison de 1 170 g m.a./ha) et un scénario de traitement des pêches/abricots en Colombie-Britannique (application unique de 6 800 g m.a./ha). Dans ces deux cas, les QR aigus et chroniques dépassaient le NP pour le scénario avec les tomates, mais ils étaient inférieurs au NP pour le scénario avec les pêches/abricots.

L'évaluation préliminaire des risques aigus et chroniques pour les poissons d'eau douce et les poissons estuariens/marins a démontré dans les deux cas que les QR dépassaient le NP pour la pulvérisation hors cible directe, ainsi que pour la dérive de pulvérisation. Dans de nombreux cas, ces dépassements étaient très importants, particulièrement pour ce qui est des risques chroniques, car les QR allaient de 11,7 à 1 567,2. Une évaluation approfondie des risques a été réalisée pour déterminer les risques liés au ruissellement, en utilisant les concentrations prévues dans l'environnement obtenues par le modèle PRZM/EXAMS dans un scénario de traitement des tomates au Manitoba (6 applications à raison de 1 170 g m.a./ha) et un scénario de traitement des pêches en Colombie-Britannique (application unique de 6 800 g m.a./ha).

Selon ces scénarios, le QR aigu pour les poissons d'eau douce et estuariens/marins et le QR chronique pour les poissons d'eau douce dépassaient tous deux le NP obtenu dans le scénario avec les tomates. Le NP n'a pas été dépassé dans le scénario avec les pêches et les abricots.

Les QR dépassaient le NP lorsqu'il y avait pulvérisation hors cible directe dans le cas des algues. Pour ce qui est du risque lié à la dérive de pulvérisation, les QR dépassaient le NP dans le cas des applications sur les pommes et les pêches à 4 250 et 6 800 g m.a./ha, respectivement. Une évaluation approfondie des risques a été réalisée à l'aide des concentrations prévues dans l'environnement obtenues par un modèle de ruissellement pour le scénario avec les tomates au Manitoba et le scénario avec les pêches et les abricots en Colombie-Britannique. Dans aucun de ces scénarios, les résultats pour le ruissellement n'ont dépassé le NP pour les algues.

6.3 Conclusion relative à l'environnement

Le zirame présente des risques potentiels pour certains organismes terrestres (mammifères et oiseaux) qui consomment des aliments contaminés par pulvérisation directe et par dérive de pulvérisation. Ces risques pour les oiseaux et les mammifères ne peuvent être entièrement atténués. Le zirame présente également des risques pour certains organismes aquatiques en raison du ruissellement et de la dérive de pulvérisation.

7.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

7.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Pendant le processus d'examen, le zirame et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03[2] de l'ARLA et aux critères de la voie 1. L'ARLA est parvenue aux conclusions suivantes :

- Le zirame ne satisfait pas à aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques et ne peut donc pas être considéré comme une substance de la voie 1. Voir le tableau 1 à l'annexe I pour la comparaison avec les critères de la voie 1.
- Le thirame, qui est le principal produit de transformation du zirame, ne répond pas aux critères de la voie 1.
- Le zirame ne forme aucun produit de transformation satisfaisant à tous les critères de la voie 1.

---

2 DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.*

7.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Au cours de la réévaluation, les contaminants de la matière active sont comparés à une liste de la *Gazette du Canada*. Cette liste est employée de la manière indiquée dans l'Avis d'intention NOI2005-01[3] et elle a pour fondements les politiques et règlements existants, notamment les Directives d'homologation DIR99-03 et DIR2006-02[4]; elle tient compte aussi du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998), pris en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (engagement du Canada en vertu du protocole de Montréal). L'ARLA est parvenue aux conclusions suivantes :

- Le zirame de qualité technique (numéro d'homologation 28426) ne contient aucun contaminant préoccupant pour la santé ou l'environnement indiqué dans la *Gazette du Canada*.

- L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués figurant sur la *Liste des formulants et contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* publiée dans la *Gazette du Canada*[5] est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et de la Directive d'homologation DIR2006-02[6].

8.0 Projet de décision d'homologation

À la suite de la réévaluation du zirame, l'ARLA de Santé Canada propose, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, la cessation de toutes les utilisations du zirame au Canada. De plus, elle propose la révocation de toutes les LMR fixées pour le zirame.

---

3 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* en vertu de la nouvelle *Loi sur les produits antiparasitaires.*

4 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

5 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, SI/2005-114 (2005-11-30) pages 2641-2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et dans l'arrêté modifiant cette liste* dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, SI/2008-67 (2008-06-25) pages 1611-1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

6 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

Liste des abréviations

AHETF	Agricultural Handlers Exposure Task Force
ARTF	Agricultural Re-Entry Task Force
CSEO	concentration sans effet observé
DARf	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
EXAMS	Exposure Analysis Modeling System
FG	facteur global
LEACHM	Leaching Estimation and Chemistry Model
LMR	limite maximal de résidus
ME	marge d'exposition
NMRI	identificateur de souche de souris
NP	niveau préoccupant
PRZM	Pesticide Root Zone Model
QR	quotient de risque

Annexe I Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé liés au zirame

	Dose de référence (mg/kg p.c./j)	DSENO (ou DMENO) de l'étude	FG ou ME cible et justification[1]
DARf (toutes les populations)	0,005	DMENO = 5 mg/kg p.c./j Étude de neurotoxicité pour le développement chez le rat (activité motrice accrue)	FG = 1000 (*Loi sur les produits antiparasitaires* = facteur de 3)
DJA (toutes les populations)	0,005		FG = 1000 (*Loi sur les produits antiparasitaires* = facteur de 3)
Exposition résidentielle (toutes les durées et toutes les voies)			ME = 1000 (*Loi sur les produits antiparasitaires* = facteur de 3)
Exposition professionnelle (toutes les durées et toutes les voies)			ME = 1000
Évaluation des risques de cancer	$q_1^* = 6,29 \times 10^{-2}$ $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$	Fondé sur la fréquence de tumeurs du foie observées dans une étude combinée de toxicité chronique/cancérogénicité chez le rat.	

[1] Le FG renvoie à la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* pour l'évaluation des risques alimentaires et résidentiels; la ME renvoie à la ME cible pour l'évaluation de l'exposition professionnelle.

Annexe II Toxicité chez les espèces non ciblées

Organisme	Type d'étude	Espèce	Substance à l'essai	Critère d'effet	Valeur* (effet)	Effet préoccupant	Référence
Espèces terrestres							
Invertébrés	Toxicité aiguë par contact	Abeille domestique (*Apis mellifera*)	*Ferme*	DL_{50} – 48 h	> 100 µg m.a./abeille	Mortalité	ARLA 1510570; 1510708; 1129nc7
				DL_{50} – 48 h	**46,7 µg m.a./abeille**	Mortalité	ARLA 1129nc7
	Toxicité aiguë par contact	Chrysope verte prédatrice (*Chrysoperla carnea Stephens*)	*Ferme*	CX_{10}	**80,9 kg m.a./ha**	Mortalité et reproduction	ARLA 92-0554
	Toxicité aiguë par contact	Lombric (*Eisenia fetida*)	*Ferme*		Pas de données		
Oiseaux	Toxicité aiguë par voie orale	Canard colvert (*Anas platyrhynchos*)	*Ferme*	DE_{50}	1700 mg m.a./kg p.c.	Mortalité	ARLA 1510570; 1510708
		Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)		DE_{50}	**97 mg m.a./kg p.c.**	Mortalité	ARLA 1510570; 1510708
	Régime alimentaire	Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	*Ferme*	CL_{50}	> 5 200 mg m.a./kg d'aliments	Mortalité	ARLA 1510570; 1510708; 1129nc7
		Canard colvert (*Anas platyrhynchos*)		CL_{50}	**5 156 mg m.a./kg d'aliments**	Mortalité	ARLA 1510570; 1510708; 1129nc7
	Reproduction	Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	*Ferme*	$CSEO$	**1000 mg m.a./kg d'aliments**	Mortalité, poids corporel, consommation alimentaire, production d'œufs, développement de l'embryon	ARLA 1129nc7

Organisme	Type d'étude	Espèce	Substance à l'essai	Critère d'effet	Valeur* (effet)	Effet préoccupant	Référence
Mammifères	Toxicité aiguë par voie orale	Rat	[illegible]	DL50	[illegible] mg m.a./kg p.c.	Mortalité	
				DL50	[illegible] mg m.a./kg p.c.	Mortalité	
	Reproduction	Rat	[illegible]	DSENO	[illegible] mg m.a./kg p.c./j	Reproduction	
				DSENO	[illegible] mg m.a./kg [illegible]	Perte de poids corporel, diminution de la consommation alimentaire	
Espèces aquatiques							
Invertébrés d'eau douce	Toxicité aiguë	*Daphnia magna*	[illegible]	CE50 - 48 h	[illegible] mg m.a./L	Immobilité	ARLA [illegible]
		Daphnia magna		CE50 - 48 h	[illegible] mg m.a./L	Immobilité	ARLA [illegible]
		Écrevisse (*Procambarus clarkii*)		CL50 - [illegible]	> [illegible] mg m.a./L	Immobilité	ARLA [illegible]
		Moustique (*Culex tarsalis*)		CL50 - [illegible]	stade I [illegible] mg m.a./L; stade II [illegible] mg m.a./L; stade III [illegible] mg m.a./L; stade IV [illegible] mg m.a./L; pupe [illegible] mg m.a./L	Immobilité	ARLA [illegible]
		Moule zébrée (*Dreissena polymorpha*)		CL50 - [illegible]	[illegible] mg m.a./L		ARLA [illegible]
	Toxicité aiguë	*Daphnia magna*	[illegible]	CE50 - 48 h	[illegible] mg m.a./L	Immobilité	ARLA [illegible]

Organisme	Type d'étude	Espèce	Substance à l'essai	Critère d'effet	Valeur* (effet)	Effet préoccupant	Référence
	Toxicité aiguë	*Daphnia magna*	Thirame	CE_{50} - 48 h	0,21 mg m.a./L	Immobilité	ARLA 1752918 et/ou1830692
	Toxicité chronique	*Daphnia magna*	*Zirame*	CSEO - 21 j	**0,001 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 924934
	Toxicité chronique	*Daphnia magna*		CSEO - 21 j	0,0018 mg m.a./L	Longueur de la carapace	ARLA 1129667
	Toxicité chronique	*Chironomus riparius* 1[er] stade larvaire		CSEO - 28 j	0,242 mg m.a./L	Émergence	ARLA 924934
	Toxicité chronique	*Daphnia magna*	Thirame	CSEO - 21 j	**0,001 mg m.a./L**	Croissance et reproduction	ARLA 1752918 et/ou1830692
Invertébrés estuariens et marins	Toxicité aiguë	Huître (*Crassostrea gigas*)	*Zirame*	CE_{50} - 96 h	0,077 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
		Mysidacé (*Mysidopsis bahia*)		CL_{50} - 96 h	**0,014 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
	Toxicité aiguë	Mysidacé (*Mysidopsis bahia*)	Thirame	CL_{50} - 96 h	**0,0056 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
		Huître (*Crassostrea gigas*)		CE_{50} - 96 h	0,0047 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
	Toxicité chronique		Thirame		Pas de données		
Poissons d'eau douce	Toxicité aiguë	Carpe (*Cyprinus carpio*)	*Zirame*	CL_{50} - 96 h	0,27 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
		Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)		CL_{50} - 96 h	0,0008 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
		Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)		CL_{50} - 96 h	1,7 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708

Organisme	Type d'étude	Espèce	Substance à l'essai	Critère d'effet	Valeur* (effet)	Effet préoccupant	Référence
		(*Salmo gairdneri*)		CL_{50} – 96 h	0,27 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1129667
				CL_{50} – 96 h	0,3 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708; 1129667
		Crapet arlequin (*Daphnia magna*)		CL_{50} – 96 h	**0,0097 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
		Carpe (*Pteronarcys californica*)		CL_{50} – 96 h	0,27 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
				CL_{50} – 96 h	0,075 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1129667
		Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	Thirame	CL_{50} – 96 h	0,50 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
				CL_{50} – 96 h	0,13 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
				CL_{50} – 96 h	0,28 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
		Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)		CL_{50} – 96 h	**0,042 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
				CL_{50} – 96 h	0,28 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
				CL_{50} – 96 h	0,13 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
		Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)		CL_{50} – 96 h	0,27 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
	Toxicité chronique (premiers stades de vie)	Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	Ziram	CSEO – 28 j	0,189 mg m.a./L	Mortalité	ARLA 924934

Organisme	Type d'étude	Espèce	Substance à l'essai	Critère d'effet	Valeur* (effet)	Effet préoccupant	Référence
		Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)		CSEO – 60 j	< **0,00032 mg m.a./L**	Mortalité, longueur et tératogénicité	ARLA 1129667
	Toxicité chronique (premiers stades de vie)	Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	Thirame	CSEO – 60 j	**0,00032 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1752918 et/ou1830692
Poissons estuariens/ marins	Toxicité aiguë	Mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Zirame	CL_{50} – 96 h	**0,84 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
	Toxicité aiguë	Mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*)	Thirame	CL_{50} – 96 h	**0,54 mg m.a./L**	Mortalité	ARLA 1310576; 1310708
	Toxicité chronique		Zirame/ thirame		Pas de données		
Plantes et algues d'eau douce	Toxicité aiguë	Algue verte (*Selenastrum capricornutum*)	Zirame	CE_{50} – 120 h	**0,067 mg m.a./L**	Impossible à déterminer	ARLA 1310576; 1310708
		Algue (*Chlorella pyrenoido*)		CE_{50} – 96 h	1,2 mg m.a./L	Impossible à déterminer	ARLA 1129667
	Toxicité aiguë	Algue (*Chlorella pyrenoido*)	Thirame	CE_{50} – 96 h	1,0 mg m.a./L	Biomasse	ARLA 1752918 et/ou1830692
		Algue verte (*Selenastrum capricornutum*)		CE_{50} – 48 h	**0,14 mg m.a./L**	Biomasse	ARLA 1752918 et/ou1830692
		Lenticule bossue (*Lemna gibba*)		CE_{50} – 96 h	1,6 mg m.a./L	Biomasse	ARLA 1752918 et/ou1830692

* Les valeurs utilisées dans l'évaluation des risques sont en caractères gras.

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1519283	Technical Chemistry file ZIR-VAF-1 Technical Ziram and Vancide MZ-96., DACO: 2.99
1519292	Technical Chemistry file ZIR-VAF-1 Technical Ziram and Vancide MZ-96., DACO: 2.99
1519302	Technical Chemistry file ZIR-VAF-1 various correspondences for Vancide Technical Ziram (Zinc dimethydithiocarbamate), DACO: Memo
1519463	1995, Technical Chemistry file ZIR-VAF-1 Determination of [CBI removed] in VANCIDE MZ-96, DACO: 2.16
1261972	Annex 1 - Ziram Technical - summary of production process, DACO: 2.11.1 CBI
1261973	Annex 2 - Ziram Technical - Manufacturing process & Justification for the Presence of impurities & Justification for the Presence of Additives, DACO: 2.11.2,2.11.3,2.11.4 CBI
1261975	2001, Annex 4 - 5 - Batch Report [DM 5-batch analysis of ziram], DACO: 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3 CBI
1261976	1996, Ziram Physical And Chemical Properties, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.12,2.14.13,2.14.14,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.6,2.14.7,2.14.8,2.14.9 CBI

Toxicologie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1122400 1210432 1210433 1210434 1210435 1210436 1210437 1210438 1210439 1210440 1210441 1210442 1210443	1994, Combined Chronic Toxicity and Oncogenicity of Ziram (Technical) Administered in Diet to Rats (13 volumes). DACO: 4.4.4

1210444	
1132523 1132524 1132525	104-week combined chronic toxicity and carcinogenicity study with thiram in rats final report (bla6111-113,tht18595-048a-h) (cont'd on roll#1097). DACO: 4.4.1,4.4.2
1148917	1989, Acute Oral Toxicity to Rats of Ziram (89690D/UCB315/AC; MRID 4134040) (VANCIDE MZ-96 technical). Sponsor: UCB Chemicals Corporation. DACO: 4.2.1
1148918	1989, Acute Dermal Toxicity to Rabbits with Ziram (89338D/UCB316/AC; MRID41340402) Final Report (Vancide Mz-96 Technical). DACO: 4.2.2
1148919	1990, Acute Inhalation Toxicity in the Rat (171016) (Vancide Mz-96 Technical). Published By: Exxon Biomedical Sciences Inc, East Millstone, New Jersey. DACO: 4.2.3
1148921	1991, Supplemental Information to the Acute Inhalation Study Defining Male And Female LD50 (Rats) (171016) (Vancide Mz-96 Technical) With Letter From Exxon Biomedical Science Study Director. DACO: 4.2.3
1148922	1990, Eye Irritation to Rabbits with Ziram (Technical) (MRID 4164300;90499d/Ucb318/Se). Final Report (Vancide Mz-96 Technical). DACO: 4.2.4
1148924	1990, Skin Irritation to Rabbits with Ziram (Technical) (MRID41643002;90500D/UCB317/SE) Final Report (Vancide Mz-96 Technical). DACO: 4.2.5
1148925	1988, Assessment of the Skin Sensitization Potential of Ziram Technical In The Guinea Pig (Split-Adjuvant Test)(RCCNOTOX0878/1096; MRID 41643003) (Vancide MZ-96 Technical). Published By: Rcc Notox. DACO: 4.2.6
1148927	1992, Ziram (Technical) Preliminary Toxicity to Rats by Dietary Administration For 13 Weeks. Final Report (ZIR5/901840) (Vancide MZ-96 Technical). DACO: 4.3.1
1148928	1989, 21-Day Dermal Toxicity Study in Rabbits with Ziram. Final Report (ZIR4/89689) (Vancide MZ-96 Technical). DACO: 4.3.4
1148933	1989, Analysis of Metaphase Chromosomes Obtained from CHO Cells Cultured in Vitro and Treated with Ziram. Final Report (ZIR7/89675) (Vancide MZ-96 Technical). DACO: 4.5.4
1148934	1989, Autoradiographic Assessment of DNA Repair After in Vitro Exposure of Rat Hepatocytes to Ziram (ZIR6/89820;Mrid41287801) Final Report (Vancide MZ-96 Technical). DACO: 4.3.1

1165816 1165962	1994, Report: An Acute Neurotoxicity Study of *Ziram* in Rats. [*Vancide MZ-96* (Technical *Ziram*). *Ziram* (*Zinc* Dimethyldithiocarbamate). (Continue On Roll 1503). Performing Laboratory: Wil Research Laboratories Inc. Sponsor: The *Ziram* Task Force. DACO: 4.5.10
1165965	1994, Final Report a Subchronic (13-Week) Neurotoxicity Study of *Ziram* in Rats (Wil-223004) Performing Laboratory: WIL Research Laboratories Inc. Sponsor: The Ziram Task Force NPC Inc, Sterling Va. DACO: 4.5.11
1210391 1210392 1210394	1994, An Acute Neurotoxicity Study of *Ziram* in Rats (3 Volumes). DACO: 4.5.12
1210395	1992, *Ziram* Preliminary Toxicity to Rats by Dietary Administration for 13 Weeks. DACO: 4.3.4
1210397	1992, *Ziram* Toxicity Study on Beagle Dogs (repeated daily dosage for 13 weeks). DACO: 4.3.2
1210398	1989, Twenty-one Day Dermal Toxicity Study in Rabbits with *Ziram*. DACO: 4.3.5
1210399 1210400 1210403 1210404 1210405	1994, A Subchronic (13 week) Neurotoxicity Study of *Ziram* in Rats (4 Volumes). DACO: 4.5.13
1210407 1210408	1993, *Ziram* Toxicity to Dogs by Repeated Dietary Administration for 52 Weeks (2 Volumes). DACO: 4.4.5
1210409 1210410 1210411 1210412 1210413 1210414 1210415 1210416 1210417 1210418	1994, Potential Oncogenicity to Mice by Repeated Dietary Administration for 80 Weeks (9 volumes). DACO: 4.4.3
1210420	1989, A Study of the Effect of *Ziram* on Pregnancy of the Rat. DACO: 4.5.2
1210421 1148930	1989, Oral (Gavage) Teratology Study in the Rabbit. DACO: 4.5.8
1210422 1210423 1210424 1210425	1996, A Dietary Two-Generation Reproduction and Developmental Neurotoxicity Study of *Ziram* in rats (7 volumes). DACO: 4.5.1, 4.5.14

1210426 1210427 1210428 1210429 1210430 1210431	
1210445 1148932	1989, *Ziram* Technical: Bacterial mutation assay. DACO: 4.5.4
1210446	1989, Analysis of metaphase chromosomes obtained from CHO cells cultured in vitro and treated with *Ziram*. DACO: 4.5.7
1210447	1989, Autoradiographic assessment of DNA repair in vitro exposure of rat hepatocytes to *Ziram*. DACO: 4.5.5
1210448	1991, Metabolism of *Ziram* in Rats. DACO: 4.5.0 (reported as DACO: 6.4)

Évaluation de l'exposition pour la santé humaine

Numéro de document de l'ARLA	**Référence**
1129398	1993, *Ziram*: Nature of the residue in lactating goats. DACO: 6.2
1129399	1994, 14C-ZIRAM Plant metabolism study in field grown apple. DACO: 6.3
1129400	1997, Metabolism of [14C] *ziram* in grapes. DACO: 6.3
1129403	1999, *Ziram*: Magnitude of residue on tomatoes (1996 trials). DACO: 7.4.3
1129404	1999, *Ziram*: Magnitude of residue on tomatoes (1997 trials). DACO: 7.4.4
1129405	1992, *Ziram*: Magnitude of the residue in or on commodities processed from apples treated by ground equipment in New York, 1989. DACO: 7.4.5
1129407	1996, Frozen storage stability of ferbam and *ziram* in apples. DACO: 7.8
1735022	Re-evaluation of *ziram*, Registrant response, March 27, 2009
1735225	2009, PART 5 - Exposure 5.2-*Ziram*-final-Attachment 4. DACO: 5.14
2004944	2010, Agricultural Handler Exposure Scenario Monograph: Open Cab Airblast Application of Liquid Sprays. DACO: 5.3, 5.4
2115788	Agricultural Re-entry Task Force (ARTF) 2008. Data Submitted by the ARTF to Support Revision of Agricultural Transfer Coefficients.
2170061	2007, IR4 PR No. B4116 *Ziram* Magnitude of the Residue on Grape. DACO: 7.4.1
2170062	2005, *Ziram* 76 DF Apple Washing Study. DACO: 7.8
2213652	2012, Vanceide MZ-98-letter of intent-02august2012-new product. DACO: 0.8

Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1129808	2001, U.S.E.P.A. *Ziram* Registration: Chemical No. 034805 Case No. 2180
1210382	1989, The Acute Oral Toxicity (LD50) of *Ziram* Technical to the Bobwhite Quail
1210383	1992, The Dietary Toxicity (LC 50) of *Ziram* Technical to the Bobwhite Quail
1210384	1992, The Dietary Toxicity of *Ziram* Technical to the Mallard Duck
1210385	1991, The Acute Toxicity of *Ziram* Technical to Bluegill Sunfish
1210386	1991, The Acute Toxicity of *Ziram* Technical to Rainbow Trout
1210387	1991, The Acute Toxicity of *Ziram* Technical to Daphnia magna
1210388	1995, *Ziram*- Acute Toxicity to Sheepshead Minnow under flow through conditions
1210389	1995, *Ziram*- Acute Toxicity to the Eastern Oyster under flow through conditions
1210390	1995, *Ziram*- Acute Toxicity to Mysids under flow through conditions
1310367	1996, Aerobic Soil Metabolism of [14C] *Ziram*
1310368	1995, Adsorption Desorption of 14C *Ziram*
1310369	1998, Final Report Terrestrial Field Dissipation of *Ziram* 76 DF Fungicide in California
1310370	1998, Final Report Terrestrial Field Dissipation of *Ziram* 76 DF Fungicide in North Carolina
1310371	1995, *Ziram*. Toxicity to the Freshwater Green Alga, Selenastrum Capricornutum, Amended Final Report
1312048	1996, Aerobic Soil Metabolism of [14C] *Ziram*

B. AUTRES RENSEIGNEMENT PRIS EN COMPTE

Toxicologie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1310370	2003, Reregistration Eligibility Decision For *Ziram* PC Code 034805 Case 2180
1000455	D.K. Gulati et al. (1989) Chromosome Aberration and Sister Chromatid Exchange Tests in Chinese Hamster Ovary Cells In Vitro III. Results With 27 Chemicals - Environmental and Molecular Mutagenesis, Volume 13, Pages 133 to 193 DACO 4.5.6
1000456	P. Foureman et al. (1993) Chemical Mutagenesis Testing in Drosophila. X. Results of 70 Coded Chemicals Tested for the National Toxicology Program - Environmental and Molecular Mutagenesis, Volume 23, Pages 208-227 DACO 4.5.6

1900857	K. Maita et al. (1997) Chronic Toxicity Studies with Ziram in F344 Rats and Beagle Dogs - Journal of Pesticide Science, Volume 22, Pages 193 to 207 DACO: 4.4.2
1900850	J. Franekic et al. (1994) Genotoxicity of Dithiocarbamates and their Metabolites - Mutation Research, Volume 325, Pages 65 to 74 DACO: 4.5.4
1900860	V. Zanzani et al. (2001) Mutagenic and Cytotoxic Effectiveness of Zinc Dimethyl and Zinc Dibenzyldithiocarbamate in Human Lymphocyte Cultures - Mutation Research, Volume 497, Pages 89 to 99 DACO: 4.5.6
1900861	L. Scarabelli et al. (1993) Relationship between Poly(ADP-ribose) Polymerase Activity and DNA Damage Induced by Zinc Dithiocarbamates in Mouse and Rat Liver - Mutation Research, Volume 302, Pages 1 to 6 DACO: 4.5.8
1900862	Carcinogenesis Bioassay of Ziram in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study) - National Toxicology Program, Technical Report Series, Number 238 (1983) DACO: 4.4.4
1900863	Institute of Toxicology, National Food Agency (1996) Ziram - Pesticide Residues in Food: 1996 Evaluations, Part II Toxicological (JMPR)
1900865	G. Ardito et al. (1997) Increased Frequencies of Sister Chromatid Exchanges and Micronuclei in "In Vitro" Lymphocyte Cultures Treated with the Fungicides Thiram and Ziram - Journal of Biological Research, Volume 73, Number 1 to 2, Pages 1 to 7 DACO: 4.5.6
1900866	R. Crebelli (1992) Further In Vitro and In Vivo Mutagenicity Assays with Thiram and Ziram Fungicides: Bacterial Reversion Assays and Mouse Micronucleus Test - Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, Volume 12, Pages 97 to 112 DACO: 4.5.8
1900867	P. Mosesso et al. (1994) Clastogenic Effects of the Dithiocarbamate Fungicides Thiram and Ziram in Chinese Hamster Cell Lines Cultured In Vitro - Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, Volume 14, Pages 145 to 155 DACO: 4.5.6
1900868	M.A. Pilinskaya (1971) Cytogenetic Action of the Fungicide Ziram in a Culture of Human Lymphocytes In Vitro - Soviet Genetics, Volume 7, Number 6, Pages 803 to 809 DACO: 4.5.6
1900869	E. Hemavathi, M. A. Rahiman (1993) Toxicological Effects of Ziram, Thiram and Dithane M-45 Assessed by Sperm Shape Abnormalities in Mice - Journal of Toxicological and Environmental Health, Volume 38, Pages 393 to 398 DACO: 4.5.8
1900871	S.K. Tripathy et al. (1989) Genotoxicity of Ziram Established Through Wing, Eye, and Female Germ-line Mosaic Assays and the Sex-linked Recessive Lethal Test in Drosophila Melanogaster - Mutation Research, Volume 224, Number 2, Pages 161 to 169 DACO: 4.5.8

1990472	E. Hemavathi, M. A. Rahiman (1995) Effect of Ziram, Thiram, and Dithane M-45 on Bone Marrow Cells of Mice-Assessed by Micronucleus Test. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Volume 56, Pages 190 to 196 DACO: 4.5.2
1990474	Vekshtein and Khitsenko (1971). The Metabolism of Ziram in Warm-blooded Animals - Gigiena i Sanitariia, Volume 6, Number 1, Pages 23 to 27 (Russian) DACO: 4.5.9
N/A EPA #735-R-98-003	US EPA (1999) Recognition and Management of Pesticide Poisonings (5th edition) http://www.epa.gov/oppfead1/safety/healthcare/handbook/handbook.htm

Évaluation de l'exposition pour la santé humaine

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2544876	United States Environmental Protection Agency, 2003, REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION for ZIRAM, DACO: 12.5
2544878	United States Environmental Protection Agency, 2002, Ziram Reregistration. Chemical No. 034805. Case No. 2180. Revised Ziram - Product and Residue Chemistry Chapters- DP Barcode D280352., DACO: 12.5.7
2544863	Organisation for Economic Co-operation and Development, 2008, OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS Magnitude of the Pesticide Residues in Processed Commodities, DACO: 12.5.7
2544861	2005, Default Processing Factors For Commodities Which Appear in DEEM., DACO: 12.5.7
2544883	JMPR 1996, Pesticide residues in food. Evaluation of the Joint Meeting of the JMPR Panel Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. JMPR
2409268	United States Environmental Protection Agency, 2012, Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment. EPA: Washington, D.C. October 2012. Section 4. DACO 12.5.5

Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
1310576	Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for the Reregistration of Ziram Shaughnessy Number: 34805 Zinc bis(dimethyldithiocarbamate) "Ziram"
1310708	2003 Environmental Fate and Effects Division. Reregistration Eligibility Decision for Ziram PC Code: 034805 Case: 2180
1129667	Ziram. Adviesrapport 93/679101/1001 e aanvulling. H. Tibosch, R Luitik, J. Linderç (Netherlands Environmental Review for Ziram 2003)

924934	Monograph prepared in the context of the inclusion of the following active substance in Annex I of the Council Directive 91/414/EEC Ziram Volume 1 Report and Proposed Decision May 98. Belgium
924940	Ziram. Addendum to the monograph September 2000 B.2 Physical and chemical properties. Addendum to Annex B 2000. Belgium.